Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN DER STROMAFREIEN HÄMOGLOBINLÖSUNG BEIM HÄMORRHAGISCHEN SCHOCK

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Friedrich G. Brezger
aus Tübingen
1983

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN DER STROMAFREIEN HÄMOGLOBINLÖSUNG BEIM HÄMORRHAGISCHEN SCHOCK

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Friedrich G. Brezger
aus Tübingen
1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. Unseld

2. Berichterstatter: Professor Dr. V. Hempel

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	3
	1.1 Bisherige Stoffe und deren Einsatzmöglichkeiten	3
	1.2 Versuchsüberblick	5
2.	MATERIAL	6
	2.1 Infusionslösungen	6
	2.2 Apparate	7
3.	METHODE	8
	3.1 Durchführung der Messungen	8
	3.2 Gliederung der Untersuchungen	10
	3.3 Statistik	11
4.	ERGEBNISSE	13
	4.1 Herzzeitvolumen	13
	4.2 Schlagvolumen	13
	4.3 Herzfrequenz	13
	4.4 Arterieller Mitteldruck	14
	4.5 Gesamter peripherer Widerstand	14
	4.6 Hämoglobin-Gehalt und Hämatokrit	15
	4.7 Endexspiratorische CO_2-Konzentration	15
	4.8 Druck in der A. pulmonalis	16
	4.9 Arterio-venöse Sauerstoffdifferenz	16
	4.10 Base-Excess	16
5.	BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	17
6.	KRITIK DER METHODE	23
7.	ZUSAMMENFASSUNG	25
8.	SCHAUBILDER	27
9.	TABELLEN	37
10.	LITERATURVERZEICHNIS	49

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547601_0007

1. EINLEITUNG

1.1 Bisherige Stoffe und deren Einsatzmöglichkeiten

Die Fortschritte in den operativen Fächern und im Rettungswesen sind eng verknüpft mit den Möglichkeiten, Blutverluste weitgehendst adäquat ausgleichen zu können.

Das Ziel der Therapie hierbei ist die Normalisierung der Sauerstoffversorgung und der peripheren Perfusion. Einen Schritt dahin führen eine Reihe von verschiedenen Präparaten, deren Bezeichnung "Plasmaersatzmittel" schon andeutet, daß sie nur einen Teil des Blutes ersetzen.
Von ihnen sind 4 Stoffgruppen hervorzuheben:

1. Dextrane
2. Gelatinepräparationen
3. Hydroxyäthylstärke
4. Plasmaproteinlösungen

Da sich deren O_2-Gehalt nur auf den physikalisch gelösten Sauerstoff beschränkt, das sind maximal 2 Volumenprozent Lutz (1964, 14), ist ihr O_2-Transportvermögen vernachlässigbar klein und daher die Gewebsversorgung damit bei weitem nicht ausreichend, wenn ein größerer Blutverlust ausgeglichen werden soll. Nach Wise et al. (1957, 31) und Gruber (1968, 8) können erythrozytenfreie Lösungen als Blutvolumenersatz nur bis zu einem Hämatrokrit von ca. 30% ohne Sauerstoffmangelschäden toleriert werden, da bei weiterem Absinken des Hämatokrits nicht mehr genügend Hämoglobin zum O_2-Transport zur Verfügung steht.

Da im hämorrhagischen Schock Herzminutenvolumen und Hämoglobin stark herabgesetzt sind, ist eine O_2-Trägerlösung besonders geeignet, eine höhere Sauerstofftransportkapazität wiederherzustellen.

Die Therapie mit Vollblut, die bisher allein in der Lage ist,

den Volumen- und den O_2-Mangel praktisch gleichzeitig und rasch zu beheben, birgt einige nicht zu unterschätzende Gefahren und Probleme:

Übertragung der infektiösen Hepatitis besonders bei Massivtransfusionen, Transfusionszwischenfälle, passagere Citratüberdosierung und damit verbundene Gerinnungsstörungen mit Verstärkung der im Schock bestehenden Acidose, Erhöhung des Serum-Kaliums und -Ammoniaks bei Gabe von älteren Konserven, und nicht zuletzt Zeitverlust durch Bestimmung und Prüfung der jeweils verträglichen Blutkonserven.

Wegen dieser Probleme wurden schon früh Versuche mit Hämoglobin-Lösungen durchgeführt, so durch Barrat und Yorke (1914, 2) und durch Bayliss (1920, 3), wobei die toxische Wirkung durch das Stroma der hämolysierten Erythrozyten nachgewiesen wurde.

Weitere Versuche, auch an Menschen, mit wohl nicht ganz stromafreien Hämoglobin-Lösungen, so die nach Hamilton P. B. et al (1947, 10), Lalich (1947, 13) und Pennel et al. (1949, 18), zeigten Nebenwirkungen wie Einschränkung der Nierenfunktion, Dyspnoe, Schmerzen im Brust-, Lenden- und Rückenbereich, z.T. auch mit Schüttelfrost, O'Shaugnessy et al. (1939, 17), Gillian et al. (1941, 7), Hamilton et al. (1947, 9), Amberson et al. (1949, 1), Brandt et al. (1951, 5). Diese pathologischen Reaktionen wurden bei den nach Rabiner (1967, 20a) und Bonhard (1972, 4a) hergestellten Hämoglobin-Lösungen nicht beobachtet. Diese beiden Lösungen sind von Stromabestandteilen besonders hochgereinigt.

Wir verwendeten die Hämoglobin-Lösung nach Bonhard, die im Vergleich zu der nach Rabiner eine geringere Sauerstoffaffinität besitzt. Rabiner hatte mit der Dialyse zum Zwecke der Kaliumelimination das 2,3-Diphosphoglycerat mitentfernt und damit die Sauerstoffaffinität seiner Hämoglobin-Lösung vergrößert.

Bonhard verwendete dagegen einen Kationenaustauscher und konnte so das 2,3-Diphosphoglycerat erhalten.

Nachdem frühere Untersuchungen in Normovolämie gezeigt hatten, daß stromafreie Hämoglobin-Lösung keine schwerwiegende nachteilige Wirkung auf die Nierenfunktion hat und die Sauerstoffversorgung des Gewebes verbessert Peskin (1969, 19), untersuchten wir die Kreislaufwirkung der Hämoglobin-Lösung nach Bonhard bei der Therapie des hämorrhagischen Schocks an vietnamesischen Minipigs.

1.2 Versuchsüberblick

Wir verwendeten 25 vietnamesische Minipigs mit einem Körpergewicht von durchschnittlich 24,8 kg.

Die Tiere teilten wir in 3 Gruppen; bei allen wurde durch Blutentnahme in Narkose ein hämorrhagischer Schock erzeugt.

Danach infundierten wir einem Teil 6%ige Hämoglobin-Lösung, der zweiten Gruppe Humanalbumin. Den Tieren der dritten Gruppe (=Kontrollgruppe) reinfundierten wir das ihnen entnommene Blut.

Die Untersuchungen erstreckten sich über 3 Phasen: Ausgangs-, Schock- und Beobachtungs- bzw. Postinfusions-Phase, von jeweils ca. 3 Stunden Dauer, wobei die Beobachtungsphase mit der Wiederauffüllung des Kreislaufs begann.

2. M A T E R I A L

Die Versuche wurden an vietnamesischen Minipigs mit einem Gewicht von 18 - 31 kg durchgeführt.

Zur Betäubung bis zum jeweiligen Versuchsbeginn verwendeten wir Azaperon (Stresnil^{R}), das den Tieren i. m. injiziert wurde.

Während der Versuche wurde die Narkose mit einem Lachgas-Halothan-Sauerstoff-Gemisch fortgesetzt.

2.1 Infusionslösungen

Wir verwendeten die nach der Beschreibung von Bonhard (1972, 4a) hergestellten Hämoglobin-Lösungen. Sie hatten folgende Zusammensetzungen:

CH-Nr.	Hb (%)	K (mmol/l)	Na (mmol/l)	Glukose (mmol/l)	Met-Hb (rel.%)	Cl (mmol/l)
720510	6,0	1,5	62	2,9	0,5	
720815	6,3	1,9	67	2,8	2,2	
720817	5,9	1,6	60	2,9	0,8	
720905	6,2	1,9	63	3,0	1,6	
720824	5,7	1,3	63	3,0	1,5	
721005	5,7	1,4	62	2,8	0,9	17

Herstellungsweise:

Menschliche Erythrozytensedimente werden vom Plasma getrennt, mit 1,6%iger Kochsalzlösung viermal auf der Zentrifuge gewaschen, danach in sterilem, entmineralisiertem und destilliertem Wasser hämolysiert. Nach Entfernung des Kaliums mittels Kationenaustauscher, erfolgt die Sedimentation der Stromalipide durch Ansäuern auf pH 5 - 6. Von etwa 1 l abgesetztem

Sediment werden ca. 5 l 6-7%ige Hämoglobin-Lösung gewonnen. Dieser wird Glukose zugesetzt und ihr pH-Wert mittels Natronlauge auf 7,4 eingestellt. Danach wird sie nochmals zentrifugiert und filtriert.
Der P_{50}-Wert dieses Hb's entspricht nach 2-monatiger Lagerung umgerechnet auf einen pH-Wert von 7,2 etwa 23 Torr.
Der P_{50}-Wert von frischen Erythrozyten liegt bei 27 Torr.

Weiterhin verwendeten wir die handelsübliche 5%ige Humanalbumin-Lösung der Fa. Biotest.

Für die Thermodilutionsmethode wurde eisgekühlte Ringerlösung (Ionosteril^{R}) verwendet.

2.2 Apparate

Respirator Benett MA4 zur Beatmung, Uras zur Messung der endexspiratorischen CO_2-Konzentration der Atemluft, Pulsometer 2000 von Erbe.

Elektrisch gedämpftes Druckmeßgerät mit Druckmeßkopf (Statham) der Firma Hellige.

Thermistorsonde mit Thermistor Typ U 23 US der Standard Elektrik Lorenz AG Nürnberg.

Herzzeitvolumen-Meßgerät nach Slama und Piiper von der Firma A. Fischer KG Göttingen.

3. METHODE

Allen Tieren wurde ca. 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn 4-6ml (entsprechend 200 - 300 mg) Azaperon (Stresnil^{R}) i. m. injiziert. Anschließend konnten sie gewogen und auf dem Operationstisch in Rückenlage fixiert werden.

Durch Auseinanderschneiden eines Atembeutels stellten wir eine provisorische Maske her, über die wir die Narkose durch Zuleitung eines Lachgas-Halothan-Sauerstoff-Gemisches vertieften. Nach Intubation erfolgte der Anschluß an einen Respirator der Marke Benett MA4.

Die endexspiratorische CO_2-Konzentration in der Atemluft (CO_{2ee}) zur Kontrolle der gleichmäßigen Beatumung wurde mit dem Uras M gemessen. Die Beatmung war so eingestellt, daß die CO_{2ee} zwischen 3,9 - 4,0 Vol%, entsprechend 38 - 41 mm Hg PO_2 im arteriellen Blut betrug.

Nach Freilegung der A. femoralis wurde durch diese ein PVC-Gefäßkatheter in die A. iliaca und zusätzlich eine Thermistorsonde bis in den Aortenbogen geschoben.

Durch Venae sectio in der Vorderschenkelbeuge legten wir über die V. brachialis einen Swan-Ganz-Katheter unter Druckkontrolle in die A. pulmonalis, den wir bei Bedarf in den rechten Vorhof zurückzogen.

Der Urin wurde über einen Blasenkatheter in einem Urinbeutel aufgefangen.

3.1 Durchführung der Messungen:

Mittels eines rektal gelegenen Sekundenthermometers (Fa. Ullrich) wurde die Körpertemperatur überwacht. Die Unterkühlung der Tiere konnte durch Bedecken bzw. durch Aufheizen des Raumes vermieden werden.

Zur Messung der Herzfrequenz (HF) benutzten wir das Gerät

"Erbepuls 2000" mit Stichelektroden über der Herzgegend.

Der mittlere arterielle Druck (P_{art}) wurde über den in der A. iliaca gelegten PVC-Gefäßkatheter von einem Druckmeßkopf aufgenommen und konnte an einem elektrisch gedämpften Druckmeßgerät direkt abgelesen werden.

Zum Messen des Drucks in der A. pulmonalis ($P_{a.pulm.}$) verbanden wir den Druckmeßkopf mit dem eingangs erwähnten Swan-Ganz-Katheter, den wir hierzu in die A. pulmonalis vorschoben. Die Bestimmung des Drucks in der A. pulmonalis führten wir nur an 9 Tieren (davon 5 aus der Hämoglobin- und 4 aus der Albumingruppe) durch, außerdem genügten in der Schockphase nur 2 Messungen.

Das Herzzeitvolumen (HZV) ermittelten wir durch Thermodilution, Fegler (1954, 6a und 1957, 6b), Klussmann et al. (1959, 12), Schorer (1966, 24) und Spiller et al. (1966, 27). Hierzu wurden 11,4 ml eiskalte Ringerlösung (Ionosteril^{R}) über den Swan-Ganz-Katheter in den rechten Vorhof injiziert. Die in der Aorta thoracica liegende Thermistorsonde registrierte die Änderung der Bluttemperatur. Das daran angeschlossene Rechengerät nach Slama und Piiper (1964, 26) zeichnete, nach Eingabe des Injektionsvolumens und der Temperaturdifferenz zwischen Injektionslösung und Blut, eine Temperaturzeitkurve. Diese wurde gleichzeitig elektronisch ausgewertet und das Ergebnis in l/min digital angezeigt.

Mit jeder Herzzeitvolumen-Bestimmung notierten wir die dazugehörige Herzfrequenz, den arteriellen Druck bzw. den Druck in der A. pulmonalis und die endexspiratorische CO_2-Konzentration. Alle diese Messungen wurden zu Meßperioden von ca. 15 Minuten Dauer zusammengefaßt, die jeweils 3 - 5 Bestimmungen beinhalteten.

Aus den arithmetischen Mitteln dieser Werte errechneten wir den peripheren Widerstand ($R = \frac{part}{HZV}$) und das Schlagvolumen ($SV = \frac{HZV}{f}$).

Die Veränderungen der Hb- und der Hk-Werte wurden viermal pro Versuch registriert und zwar nur bei der Hämoglobin- und der Albumingruppe.

Die Bestimmungen der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz ($AVDO_2$) erfolgte zu denselben Zeitpunkten wie die Hb- und Hk-Bestimmungen, allerdings bei allen 3 Gruppen. Sie wurde folgendermaßen errechnet:

$$Hb \times 1{,}39 \times SO_2 = \text{Sauerstoffgehalt} = [O_2]$$

$$[O_2]\ \text{art.} - [O_2]\ \text{ven.} = AVDO_2$$

3.2 Gliederung der Untersuchungen

1. Die Ausgangsphase (Phase I)
   Die Bestimmung der Ausgangswerte von Herzfrequenz, arteriellem Mitteldruck, Druck in der A. pulmonalis, Herzzeitvolumen, Hämoglobingehalt, Hämatrokrit und endexspiratorische CO_2-Konzentration nahm 1 - 2 Stunden in Anspruch.

2. Schockphase (Phase II)
   Die Schockphase wurde durch Blutung aus der A. iliaca (durchschnittlich 31,2 ml/kg KG) eingeleitet. Hierdurch wurde der arterielle Mitteldruck von ca. 80 mm Hg auf 30 - 35 mm Hg gesenkt. Dabei fiel das Herzzeitvolumen von ca. 3 l/min. auf ca. 1,4 l/min. Bei Anstieg des arteriellen Mitteldrucks durch körpereigene Gegenregulation auf über 40 - 45 mm Hg, wurde er durch vorsichtige Blutentnahme wieder auf 30 - 35 mm Hg gesenkt. Kam es zu spontanem Druckabfall auf Werte unter 30 mm Hg, reinfundierten wir vorher entnommenes Blut bis Werte von 30 - 35 mm Hg wieder erreicht waren (Blutrückgabe in %, Tab. 1).

3. Die Beobachtungsphase ab Infusionsbeginn (Phase III)
   Nach dem 3 Stunden währenden hämorrhagischen Schock wurde jeweils einer Gruppe von Tieren, entsprechend der Menge des entnommenen Blutes, dieselbe Menge 6%ige Hämoglobin-

Lösung, Albumin-Lösung oder das vorher entnommene Blut infundiert. Dies erfolgte über die Dauer von etwa 1 Stunde. Anschließend wurde die Reaktion der Tiere anhand der o.g. Parameter noch 2 Stunden lang beobachtet und registriert.

3.3 Statistik

Die Gruppen wurden mit Hilfe des U-Testes nach Mann-Whitney verglichen.
Die Nullhypothese heißt: die beiden Stichproben entstammen der gleichen Grundgesamtheit, insbesondere die Medianwerte sind gleich, ebenfalls die Mittelwerte.

Es wird eine Prüfgröße U für die (m + n) Stichprobenwerte nach der Formel

$$U_1 = m \times n + \frac{m\,(m+1)}{2} - R_1$$

$$U_2 = m \times n + \frac{n\,(n+1)}{2} - R_2$$

berechnet und mit dem zugehörigen Tabellenwert U (m, n,) verglichen.

U : Prüfgröße des Mann-Whitney-Testes
m, n : Stichprobenwerte
R : Rangzahl
α : Irrtumswahrscheinlichkeit 5 %

Wenn U kleiner als U (m, n; α), wird die Nullhypothese verworfen.
Es wurde die Tabelle 63 in "Statistische Auswertungsmethoden" von Lothar Sachs, 2. Auflage 1969, S. 296 verwendet (22a).

Mit dem Wilcoxon - (Zeichen - Rangsummen) Test prüften wir die Veränderungen der Mittelwerte in den Phasen II und III gegenüber den mittleren Ausgangswerten in Phase I. Die kritischen Werte von S (, n) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% für den zweiseitigen Test entnahmen wir der Tafel 25 in "Grundriß der biologischen Statistik", 6. Auflage 1967, S. 651 von Erna Weber (30).

Bei einer Anzahl von weniger als 8 Paaren wurde der t-Test bei paarweiser Anordnung angewandt.

t = Berechneter t-Wert

ν = Freiheitsgrade

α = Irrtumswahrscheinlichkeit, hier 5%

$\hat{t} \geq t_{\nu;\alpha}$ Signifikanz vorhanden

$t < t_{\nu;\alpha}$ keine Signifikanz vorhanden

Hierbei verwendeten wir die Tabelle 27: Signifikanzschranken, S. 111 in "Angewandte Statistik", 4. Auflage von Lothar Sachs (22).

Für die Darstellung der Meßergebnisse in Schaubildern wurden die Mittelwerte in Prozent von den Ausgangswerten umgerechnet.

Durch statistische Berechnung wiesen wir nach, daß bei den jeweiligen Messungen (Herzzeitvolumen, arterieller Mitteldruck, Herzfrequenz usw.) zwischen den einzelnen Gruppen bis zum Ende der Schockphase keine signifikanten Unterschiede bestanden. Wesentlich waren vor allem der Vergleich der Beobachtungsphase ab Infusionsbeginn mit der Ausgangsphase derselben Gruppe und der Vergleich der Beobachtungsphasen der verschiedenen Gruppen untereinander.

4. E R G E B N I S S E

4.1 Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen sank in der Schockphase bei allen Tieren auf weniger als 50% der Ausgangswerte ab. In den 3 Stunden nach Infusionsbeginn überstieg es bei den Tieren der Albumingruppe die Ausgangswerte durchschnittlich um 10% mit steigender Tendenz. Bei den Tieren, die Hämoglobin-Lösung oder Blut erhalten hatten, erreichte es am Ende der Infusion den Normbereich, fiel aber dann im weiteren Verlauf wieder ab, wobei es zwischen der Hämoglobin-Lösung und Blut keinen signifikanten Unterschied gab. Hingegen war das Herzzeitvolumen 2 Stunden nach Ende der Infusion von Hämoglobin-Lösung signifikant geringer als nach Gabe von Albumin-Lösung.

4.2 Schlagvolumen

Ähnlich war der Verlauf beim Schlagvolumen. Es fiel in der Schockphase bei allen drei Gruppen auf durchschnittlich 33% der Norm ab. Allerdings wurden in der dreistündigen Beobachtungsphase die Normwerte 1 Stunde nach Infusionsbeginn von der Hämoglobingruppe mit 90% und nach einer weiteren Stunde von der Albumin- und Blutretransfusionsgruppe mit 97% bzw. 85% nur annähernd wieder erreicht. Bis zum Ende der Beobachtungsphase fiel bei allen Tieren das Schlagvolumen wieder ohne signifikante Unterschiede der Gruppen untereinander ab.

4.3 Herzfrequenz

In der Schockphase war die Frequenz in allen 3 Gruppen um etwa 50% erhöht. Signifikante Unterschiede zwischen ihnen gab es nicht.
Bei den Tieren, die dann Hämoglobin-Lösung infundiert beka-

men, lag die Herzfrequenz am Ende der Beobachtungsphase wieder im Normbereich, während sie in der Albumingruppe um beinahe 20% und damit signifikant im Vergleich zur Hämoglobingruppe erhöht blieb. Am geringsten, wenn auch nicht signifikant gegenüber der Hämoglobingruppe, war die Frequenz am Schluß in der Blutretransfusionsgruppe. Sie fiel hier auf 90% der Ausgangswerte ab.

4.4 Arterieller Mitteldruck

Der arterielle Mitteldruck wurde während der Schockphase in jeder Gruppe auf fast 40% der Ausgangswerte gesenkt. Bis 120 Minuten nach Infusionsbeginn war bei allen drei Gruppen ein Druckanstieg zu verzeichnen, wobei dieser bei der Hämoglobingruppe signifikant am stärksten war. Er übertraf hier die Ausgangswerte um mehr als 20%, während die Ausgangswerte nach Gabe von Blut annähernd und nach Gabe von Albumin-Lösung nur zu etwa 80% erreicht wurden. Von diesem Zeitpunkt bis zum Ende der Beobachtungsphase waren die drei Gruppen untereinander signifikant verschieden, wobei die Differenz zwischen den von den einzelnen Gruppen erreichten Druckwerten fast gleich blieb. Gemeinsam war allen, daß der arterielle Mitteldruck im Verlauf der folgenden Stunde wieder etwas abfiel.

4.5 Gesamter peripherer Widerstand

Bei allen Tieren änderte sich der periphere Widerstand während der Schockphase nicht signifikant im Vergleich zur Ausgangsphase. Signifikante Unterschiede zu den Ausgangswerten traten in der Blutretransfusionsgruppe auch danach nicht auf, bei der Albumingruppe schon bei Infusionsende und 1 Stunde später bei der Hämoglobingruppe.
Am stärksten stieg der gesamte periphere Widerstand 3 Stunden nach Infusionsbeginn in der Hämoglobingruppe (160%), gefolgt von dem der Blutretransfusionsgruppe (125%). In der Albumingruppe blieb er dagegen 25% unter der Norm.

4.6 Hämoglobin-Gehalt

Diese Untersuchung erfolgte nur in der Hämoglobin- und Albumingruppe.
Der Hämoglobin-Gehalt des Blutes war in der Hämoglobin- und der Albumingruppe wegen des Verdünnungseffekts erwartungsgemäß jeweils am geringsten direkt nach Infusionsende. Während er in der Albumingruppe unverändert blieb, stieg er in der Hämoglobingruppe anschließend signifikant - auch gegenüber der Albumingruppe - bis 1/2 Stunde vor Ende der Beobachtungsphase wieder an.

Hämatokrit

Diese Untersuchung erfolgte nur in der Hämoglobin- und Albumingruppe.
Die Hämatokrit-Werte änderten sich in beiden Gruppen in gleicher Weise wie die Hämoglobin-Werte, allerdings gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Hämoglobin- und Albumin-Tieren.

4.7 Endexspiratorische CO_2-Konzentration

Der Verlauf der Werte der endexspiratorischen CO_2-Konzentration zeigt in der Schockphase einen deutlichen Abfall bei allen 3 Gruppen im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Nach Infusion kommt es ebenfalls bei allen wieder zur Rückkehr in den Bereich der Ausgangswerte.
Im Vergleich der 3 Gruppen lag die endexspiratorische CO_2-Konzentration der Hämoglobingruppe kurz vor Infusionsbeginn signifikant höher als die der Albumingruppe. In der Postinfusions-Phase traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen mehr auf.

4.8 Druck in der A. pulmonalis

Diese Untersuchung erfolgte nur in der Hämoglobin- und Albumingruppe.
Der Verlauf der Werte des Druckes in der A. pulmonalis vom Anfang des Schocks bis zum Ende der Beobachtungsphase bei der Hämoglobingruppe war nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu dem der Albumingruppe.
Er sank während des Schocks auf durchschnittlich die Hälfte ab, übertraf sofort nach der Hämoglobin-Infusion die Ausgangswerte um etwa 50% und näherte sich gegen Ende des Versuchs wieder dem Normbereich. Nach Albumin-Infusion übertraf der Druck in der A. pulmonalis die Ausgangswerte nur um ca. 10% und erreichte diese zwei Stunden später wieder.

4.9 Arterio-venöse Sauerstoffdifferenz

Zwischen den 3 Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied im Verlauf der $AVDO_2$-Werte.
Am Ende der Schockphase war die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz in allen 3 Gruppen durchschnittlich mehr als doppelt so groß als während der Ausgangsphase.
Direkt nach der Infusion war sie am geringsten, lag aber im Bereich der Ausgangswerte und stieg ca. 1/2 Stunde vor Ende der Beobachtungsphase in jeder Gruppe wieder etwas an, wobei dieser Anstieg nur in der Hämoglobingruppe signifikant war.

4.10 Base-Excess

Wie zu erwarten, zeigte der Verlauf der Base-Excess-Werte eine metabolische Acidose während der Schockphase, die nach Gabe von Hämoglobin-Lösung und Blut abklang und nach Albumin-Gabe fortbestand.

5. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Unter Schock versteht man im allgemeinen Sprachgebrauch eine plötzliche, starke Erschütterung, die den Organismus an die Grenze seiner Belastungsfähigkeit bringt (frz. choc = Stoß).

Schock im medizinischen Sinne bedeutet eine hochakute, lebensgefährliche Kreislaufstörung, wobei die Kapillardurchblutung bis zur Gewebshypoxie vermindert ist und hierdurch einerseits zur ausgeprägten Funktionsbeeinträchtigung und andererseits zu morphologischen Veränderungen vitaler Organe, wie z.B. Niere und Lunge, führt.

Keine medizinische Disziplin bleibt von der Problematik des Schocks unberührt. Er ist eine der unübersichtlichsten und kompliziertesten Notfallsituationen überhaupt. Es gab schon viele Versuche, die Rückkoppelungsmechanismen, die Kompensationsvorgänge und die Circuli vitiosi, die während des Schockablaufs ineinander greifen, allgemein verbindlich darzustellen. Oft vermischen sich Symptome der Grundkrankheit und/oder altersbedingte Veränderungen mit den typischen Schockzeichen.

"Die Komplexität der Schockpathogenese, die Variationsbreite der Schockmuster von Fall zu Fall und die meßmethodischen Schwierigkeiten erklären die Uneinheitlichkeit in Schockdeutung, Diagnose und Klassifizierung, in der Beurteilung der Schocktherapie und in der Statistik einzelner Schockformen". Schönborn et al. (1975, 23a)

Man unterscheidet beispielsweise den kardiogenen Schock, den Endotoxinschock, den traumatischen Schock und den hämorrhagischen Schock. Allen gemeinsam ist der relative oder absolute Volumenmangel.

G. Riecker (1972, 21) definiert den Schock als eine akute unzureichende nutritive Durchblutung der lebenswichtigen

Organe mit nachfolgender Gewebshypoxie. Speziell beim hämorrhagischen Schock (Abb. 1) besteht primär ein vermindertes Blutvolumen mit vermindertem venösen Blutrückfluß und herabgesetztem Herzauswurf, sekundär eine arterioläre und postkapilläre Vasokonstriktion bzw. die Öffnung von arteriovenösen Shunts und dadurch bedingte Störungen in der kapillären Endstrombahn. Diese sind ihrerseits charakterisiert durch eine erhöhte Blutviskosität, durch eine gesteigerte Kapillarpermeabilität und eventuell durch die intravasale Koagulation mit der Folge des Zusammenbruchs des aeroben Gewebsstoffwechsels.

Bei den hier vorgelegten Untersuchungen wurde durch Blutentnahme ein hämorrhagischer Schockzustand erzeugt und über 3 Stunden durch wiederholte Blutentnahmen oder Blutrückgaben auf einem etwa gleichmäßigen Blutdruckwert aufrechterhalten. Eine relativ hohe arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz und die Entwicklung einer metabolischen Acidose deuten darauf hin, daß ein schwerer ischämischer Schockzustand induziert worden war.

Die Verminderung der Durchblutung während der Schockphase, die sich in der Abnahme des Herzzeitvolumens und in der Zunahme der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz zeigte, führte zur Gewebshypoxie mit Bildung saurer Stoffwechselprodukte, die sich eben durch diese Mangeldurchblutung anhäuften und dadurch die Acidose einleiteten (siehe Verlauf der Werte in der Tabelle 12 Base-Excess).

Parallel hierzu wurden durch Barorezeptoren des Aortenbogens und Karotissinus, infolge der Druckabnahme, sympathoadrenal stimulierte Kompensationsmechanismen ausgelöst, die die Erhöhung der Frequenz und der Kontraktionskraft des Herzens bewirkten, ebenso die Kreislaufzentralisation durch Vasokonstriktion. Diese Vorgänge bewirkten während der gesamten Schockphase in allen 3 Gruppen eine nur geringe, d.h. nicht signifikante Veränderung des peripheren Widerstandes.

Übersicht des Schockablaufs

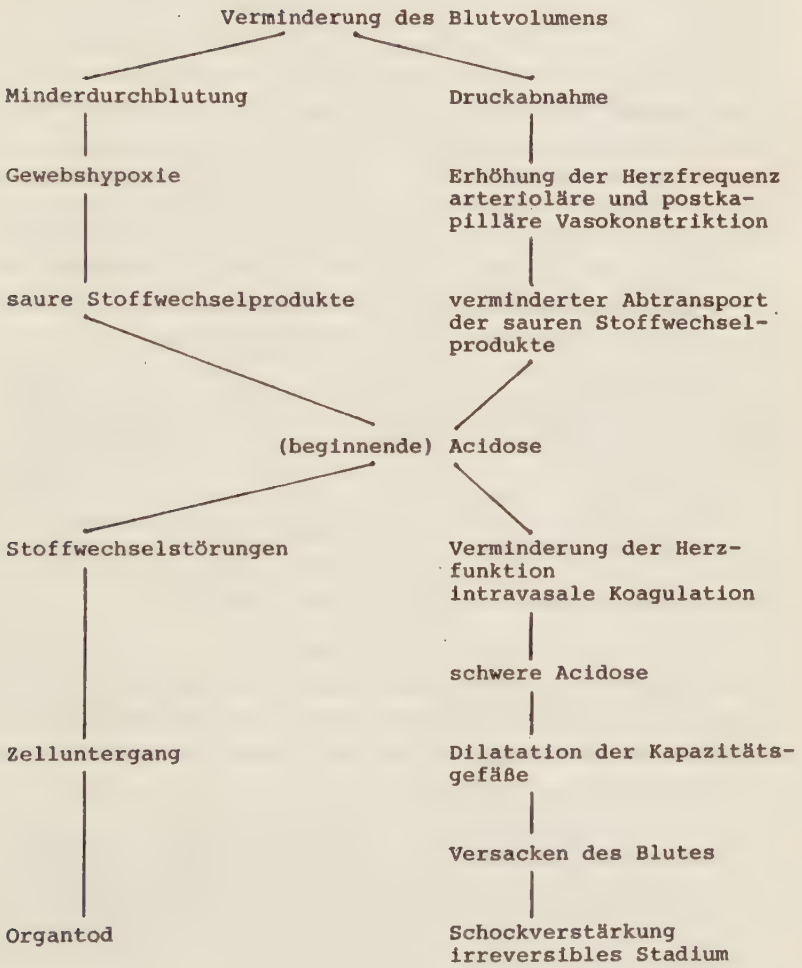


Abb. 1: Schematische Darstellung des Schockgeschehens

Was bewirkte nun die Verabreichung von Hämoglobin-Lösung, Albumin-Lösung und Blut? Um möglichst objektiv vergleichen zu können, war es entscheidend, daß es keine signifikanten Unterschiede der Gruppen untereinander gab in Bezug auf Körpergewicht, Blutentnahme, Blutrückgabe und Infusionsmenge (s. Tab. 1). Es wurde auch überprüft, ob die Infusionsmenge sich tatsächlich nicht von der Menge des entnommenen Blutes unterschied. (Nach dem t-Test von Student ergaben sich hierbei keine signifikanten Unterschiede.)

In der Beobachtungsphase nach Infusionsbeginn von Humanalbumin lag das Herzzeitvolumen deutlich über den Ausgangswerten mit steigender Tendenz. Dies liegt an der Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes durch Humanalbumin, die ausgeprägter ist, als die durch Hämoglobin-Lösung.

Das Herzzeitvolumen nach Gabe der beiden anderen Testlösungen erreichte eben in etwa den Ausgangswert, fiel aber wieder unterschiedlich stark ab. Dies liegt bezüglich der Hämoglobin-Lösung daran, daß diese eine sehr kurze intravasale Halbwertszeit besitzt. Sie wird einerseits durch die Nieren schnell ausgeschieden, Simmendinger et al. (1974, 25), andererseits verschwinden ca. 63% im Interstitium.

Mit der Abnahme des Herzzeitvolumens in der Beobachtungsphase geht die Abnahme des Schlagvolumens und der Herzfrequenz - vor allem in der Hämoglobin- und der Blutretransfusionsgruppe einher, da sich bei diesen die O_2-Versorgung des Gewebes normalisiert.

Bei der Albumingruppe zeigt sich in der Beobachtungsphase nach 180 Minuten ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens, was mit den verbesserten Fließeigenschaften durch die Albumin-Lösung und den Hämoglobin-Abfall erklärt werden kann.

Bezüglich des arteriellen Mitteldrucks beobachteten wir den stärksten Anstieg in der Hämoglobin-Gruppe. Hier wurden

schon 1 Stunde nach der Infusion bis zum Ende der Beobachtungsphase sowohl die Ausgangswerte als auch die zeitlich entsprechenden Postinfusionswerte der beiden Vergleichsgruppen signifikant übertroffen.

Bei allen drei Gruppen begann in der letzten Stunde vor Beobachtungsende der Druck wieder etwas abzufallen. Hierfür war wohl ein intravasaler Volumenverlust infolge der wiedereinsetzenden Nierenfunktion und etwas auch die Flüssigkeitsverschiebung ins Interstitium die Ursache.

Vor allem in der Hämoglobingruppe aber auch in der Bluttransfusionsgruppe ist im Beobachtungszeitraum ein starker Anstieg des gesamten peripheren Widerstands zu verzeichnen. Diese Beobachtung deckt sich mit den Befunden von Simmendinger et al. (1974, 24). Bei diesen Untersuchungen wurde der arterielle Mitteldruck konstant gehalten, wodurch das abfallende Herzzeitvolumen auf den erhöhten Widerstand zurückgeführt werden mußte.

Diese Widerstandserhöhung kann aber nur durch eine starke Vasokonstriktion verursacht sein, Brandt et al. (1951, 5); Miller et al. (1951, 15). Die Ursache hierfür ist nicht bekannt.

Wegen der kurzen Halbwertszeit der Hämoglobin-Lösung (ca. 144 Minuten) müßte eigentlich noch im Beobachtungszeitraum von 3 Stunden der gesamte periphere Widerstand wieder abfallen, was bei unseren Versuchen nicht zutraf. In der Albumingruppe fiel der gesamte periphere Widerstand in den ersten 60 Minuten stark ab und stieg erst in den letzten 120 Minuten wieder an, ohne die Ausgangswerte zu erreichen, was eine ausgeprägte Hypotonie zur Folge hatte.

Der Druck in der A. pulmonalis war im Verlauf ähnlich wie der arterielle Mitteldruck. Allerdings erreichte er bei den Albumin-Tieren eindeutig wieder die Ausgangswerte. Bei den Hämoglobin-Tieren stieg der Druck in der A. pulmonalis eben-

falls durch die Vasokonstriktion nach der Infusion überschießend an, um im weiteren Verlauf sich wieder den Ausgangswerten zu nähern.

Am Verlauf der Hämoglobin- und Hämatokritkurven läßt sich der Grad der Blutverdünnung nach der Infusion von Hämoglobin- bzw. Albumin-Lösung verfolgen. Der signifikante Anstieg der Hämoglobin- und der Hämatokrit-Werte ab Infusionsende bis eine halbe Stunde vor Ende der Beobachtungsphase in der Gruppe der Hämoglobin-Tiere, dürfte auf das rasche Verschwinden der Hämoglobin-Lösung aus dem Gefäßsystem zurückzuführen sein, wodurch eine relative Hämokonzentration und eine relative Hypovolämie bewirkt werden. Diese Tatsache entspricht den früheren Untersuchungen von Simmendinger et al. (1974, 25). Nach Infusion der Albumin-Lösung änderten sich die Hämoglobin- bzw. Hämatokrit-Werte und damit der Grad der Blutverdünnung im Beobachtungszeitraum nicht mehr, da das Albumin offenbar längere Zeit im Gefäßsystem verblieb.

Die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz ist während des Schocks aufgrund allgemeiner Minderdurchblutung erhöht. Der Körper versucht den O_2-Bedarf durch vermehrte Sauerstoffabgabe aus den Erythrozyten zu decken. Nach Infusion war die Sauerstoffdifferenz wieder bei allen 3 Gruppen im Normbereich. Wegen des wieder abnehmenden Herzzeitvolumens steigt die Kurve der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz vor Ende der Beobachtungsphase wieder an, wobei dieser Anstieg in der Hämoglobingruppe wegen der kurzen intravasalen Halbwertszeit der Hämoglobin-Lösung signifikant ist.

Infolge der verbesserten Lungendurchblutung kurz nach Infusion stieg die endexspiratorische CO_2-Konzentration wieder an und bewegte sich im Beobachtungszeitraum im Normbereich.

6. KRITIK DER METHODE

Als fixen Parameter für den hämorrhagischen Schockzustand unserer Versuchstiere werteten wir den arteriellen Druck (siehe Gliederung der Untersuchungen, Schockphase, S.10).

Man muß nun berücksichtigen, daß es keinen hämodynamischen Einzelparameter gibt, der den Schockzustand definiert, U. Veragut et al. (1973, 29). Weiterhin ist zu beachten, daß schon die Ausgangswerte des arteriellen Drucks der Tiere in weitem Bereich schwankten (zwischen 111,5 und 60 mm Hg). Inwieweit diese Werte pathologisch sind und auf eine Vorschädigung hinweisen, ist nicht klar, da diese Tiere bis zum Versuchsende überlebten, im Gegensatz zu einigen anderen mit "normalen" Ausgangswerten, die in der Beobachtungsphase nach Infusionsbeginn starben.

Außerdem wurde der Hydratationszustand der Tiere vor dem Versuchsbeginn nicht berücksichtigt.

Beim Vergleich der Schaubilder mit den Signifikanzberechnungen fallen Abweichungen auf, d.h. obwohl auf dem Schaubild z.B. große Unterschiede zwischen einzelnen Werten zu sehen sind, weißt die Berechnung hier keinen signifikanten Unterschied nach (vgl.: arterio-venöse Sauerstoffdifferenz). Dies hängt mit der teilweise kleinen Anzahl der Tiere zusammen. Hinzu kommt, daß die Reihenvergleiche paarweise durchgeführt wurden. Wenn nun in einer Reihe einige Werte fehlten, verringerte sich die Vergleichsanzahl erneut. Hieraus resultierten dann andere Ergebnisse, da bei den Schaubildern alle vorhandenen Werte verwendet wurden. Eine Signifikanzberechnung war dann einige Male nicht mehr möglich.

So kann der Verlauf des Drucks in der A. pulmonalis dennoch als repräsentativ gelten, da die Unterschiede ja sehr deutlich waren.

In der Dissertation von Ch. Jung (1973, 11) wurde dargelegt, daß die von dem Herzzeitvolumen-Meßgerät ermittelten Werte

im Durchschnitt um 9,6% kleiner sind als die anhand der Temperaturzeitkurve ausgewerteten. Eine Korrektur unserer Herzzeitvolumen-Meßwerte wurde nicht durchgeführt. Sie können daher nicht als absolute Größen gelten.

7. Z U S A M M E N F A S S U N G

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung einer 6%igen stromafreien Hämoglobin-Lösung im Vergleich zu Albumin-Lösung und Blut an vietnamesischen Minipigs im hämorrhagischen Schock untersucht.

In Vollnarkose wurde der arterielle Mitteldruck der Tiere durch Blutentnahme von 80 mm Hg auf ca. 35 mm Hg gesenkt. Nach 3 Stunden infundierten wir jeweils (einer Gruppe derselben) Hämoglobin-Lösung oder Albumin-Lösung. Einer dritten Gruppe wurde das entnommene Blut reinfundiert.

Gemessen wurden verschiedene Kreislauffunktionsgrößen. Dabei zeigte die Hämoglobin-Lösung gegenüber der Albumin-Lösung deutliche Vorzüge, die auf längere Sicht nur von der Blutretransfusion übertroffen wurden.

So stieg der arterielle Mitteldruck bei Infusion von Hämoglobin-Lösung stark über die Ausgangswerte an, dagegen wurden sie mit Albumin-Lösung gar nicht und mit Blut nur annähernd erreicht.

Die Berechnung des peripheren Widerstands aus diesem relativ hohen arteriellen Mitteldruck und dem etwas sich verringernden Herzzeitvolumen ergab damit eine Zunahme von über 50%. Am geringsten war sie in der Albumingruppe. Das Schlagvolumen war in der Hämoglobingruppe am Ende der Infusion zunächst am höchsten, 2 Stunden später aber am geringsten. Bei allen 3 Gruppen lag es unter den Ausgangswerten.

Das Herzzeitvolumen und damit die Durchblutung nahm durch die Infusion von Albumin am meisten zu. Am wenigsten erreichte in dieser Hinsicht die Blutretransfusion.

Dem entgegengesetzt verlief die arterio-venöse Sauerstoff-

differenz, d.h. sie stieg bei vermindertem Herzzeitvolumen an und fiel bei steigendem ab.

Die Herzfrequenz fiel 3 Stunden nach Gabe von Hämoglobin-Lösung wieder auf die Ausgangswerte ab, lag nach Gabe von Albumin-Lösung deutlich darüber und nach Blutretransfusion etwas unter den Ausgangswerten.

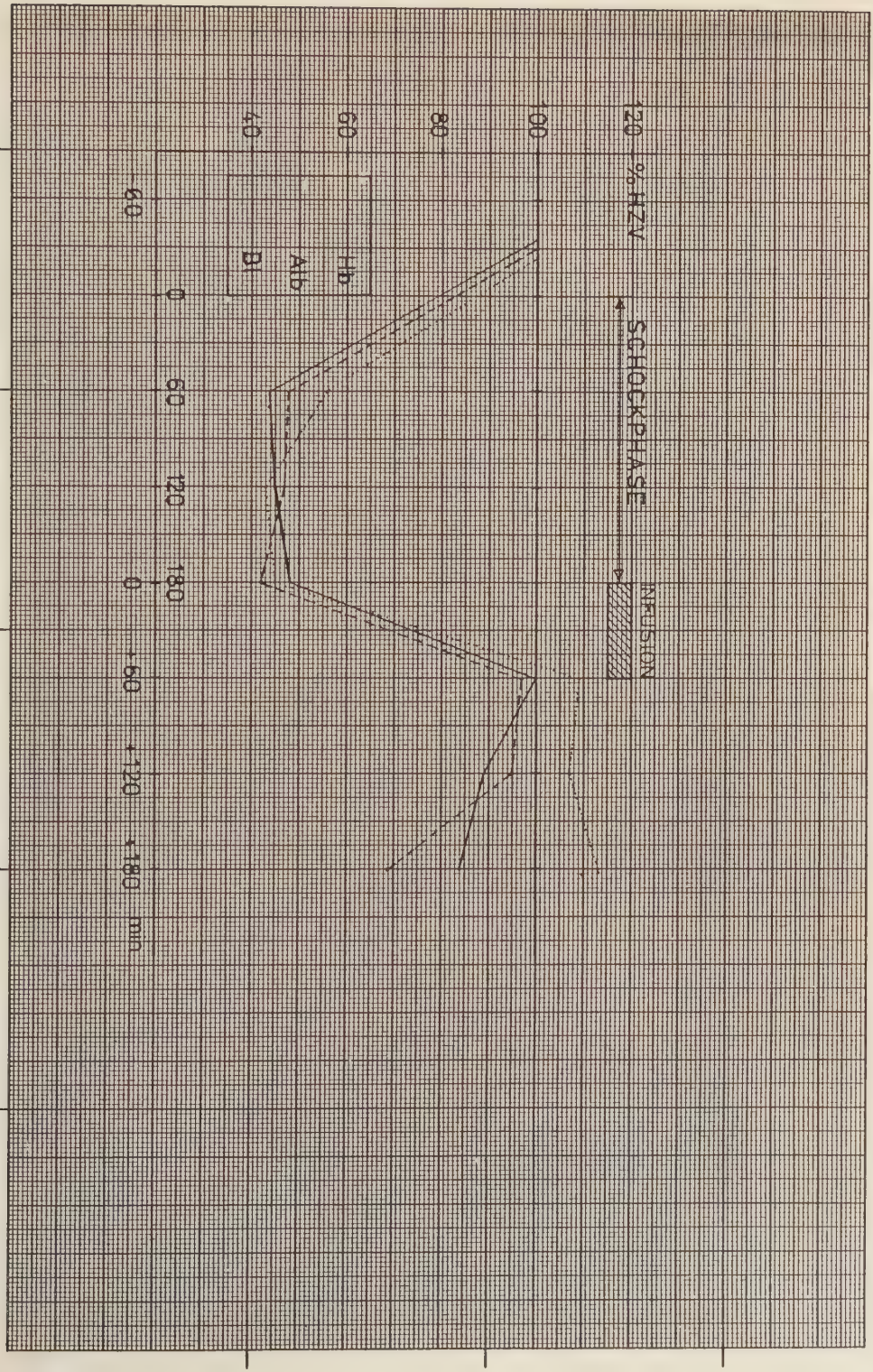
Die endexspiratorische CO_2-Konzentration war in allen 3 Gruppen nach der Infusion wieder im Normbereich.

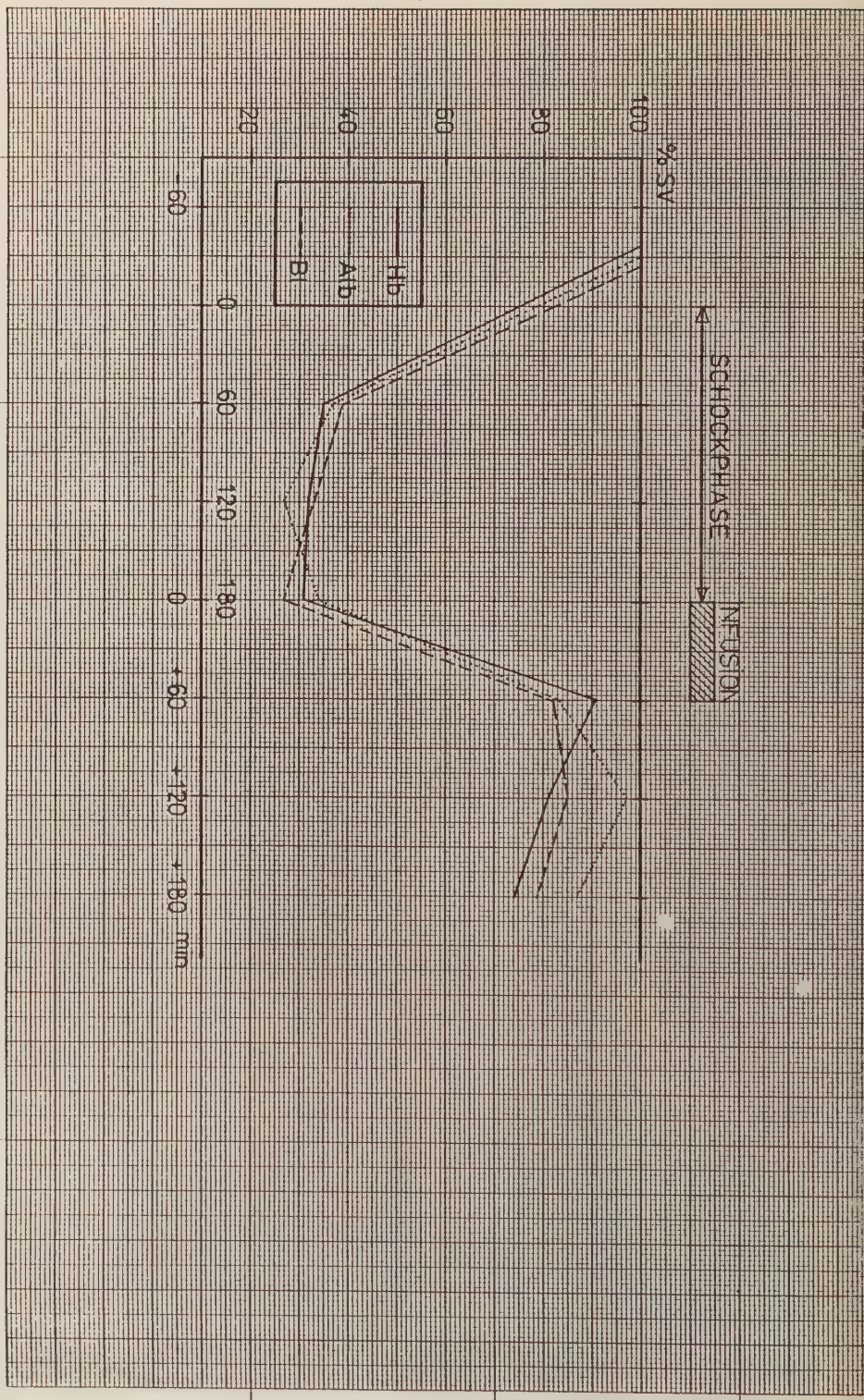
Der Druck in der A. pulmonalis verlief ähnlich wie der arterielle Mitteldruck. Er lag nach Infusion von Hämoglobin-Lösung deutlich über den Ausgangswerten.

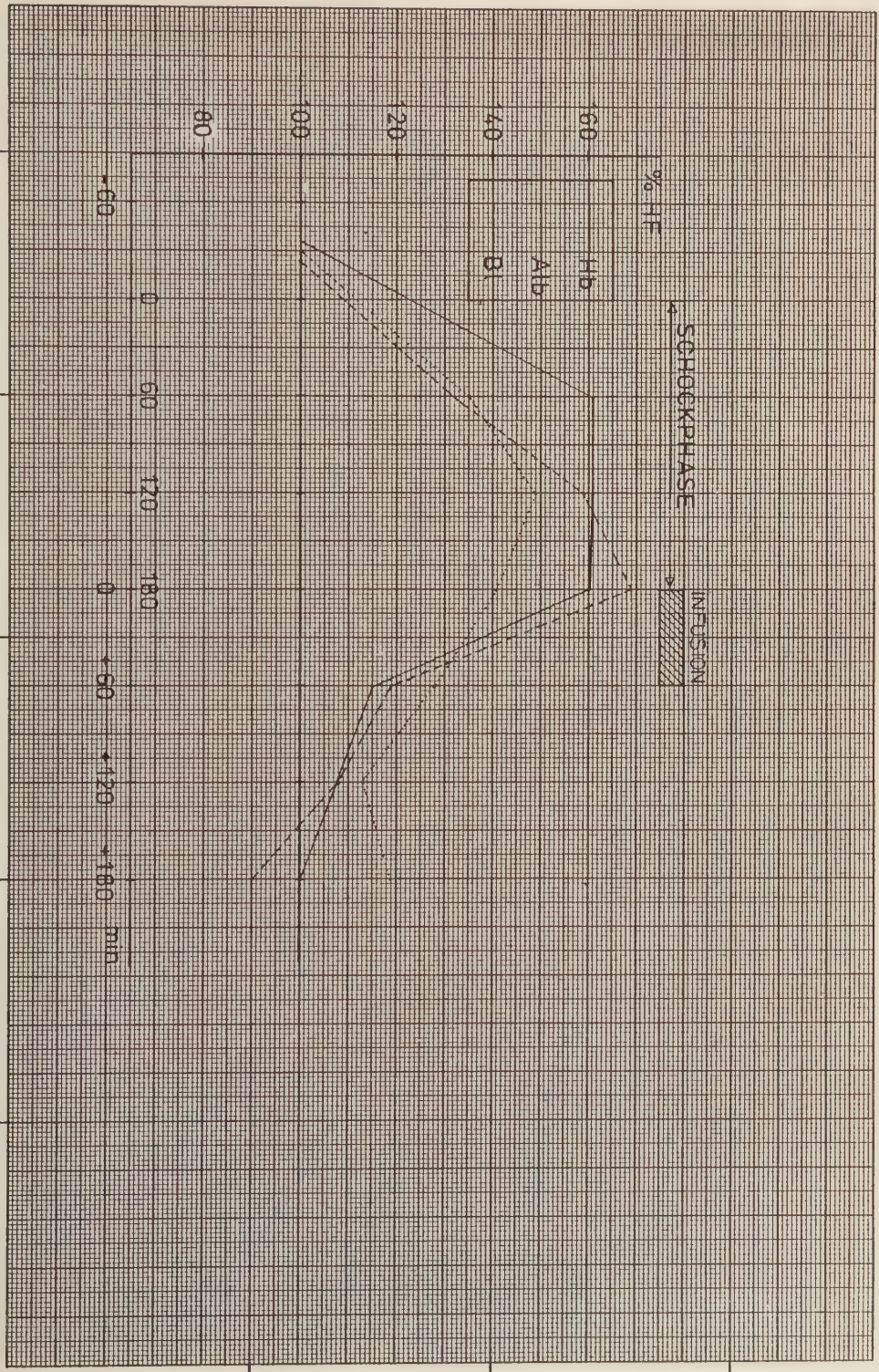
Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte veränderten sich im wesentlichen parallel. Beide fielen nach Infusion von Hämoglobin-Lösung bzw. Albumin-Lösung aufgrund der Verdünnung ab, wobei nach Infusion von Hämoglobin-Lösung nach 3 Stunden wegen der relativ kurzen Halbwertszeit wieder ein leichter Anstieg zu verzeichnen war.

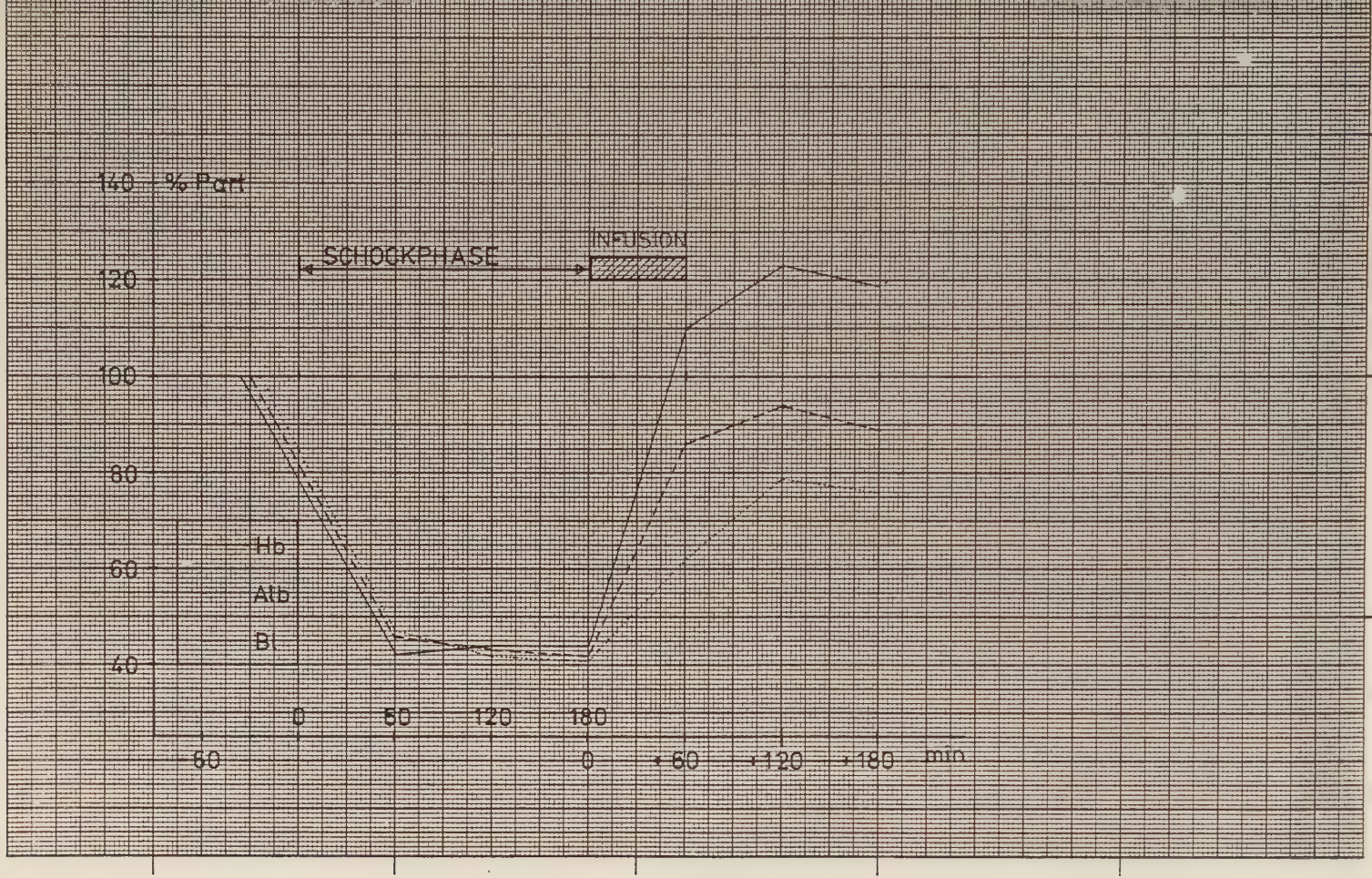
Anhand unserer Versuche konnte gezeigt werden, daß die Infusion stromafreier Hämoglobin-Lösung bezüglich ihrer Kreislaufwirkung bei der Therapie des hämorrhagischen Schocks der Transfusion von Blut am nächsten kommt.

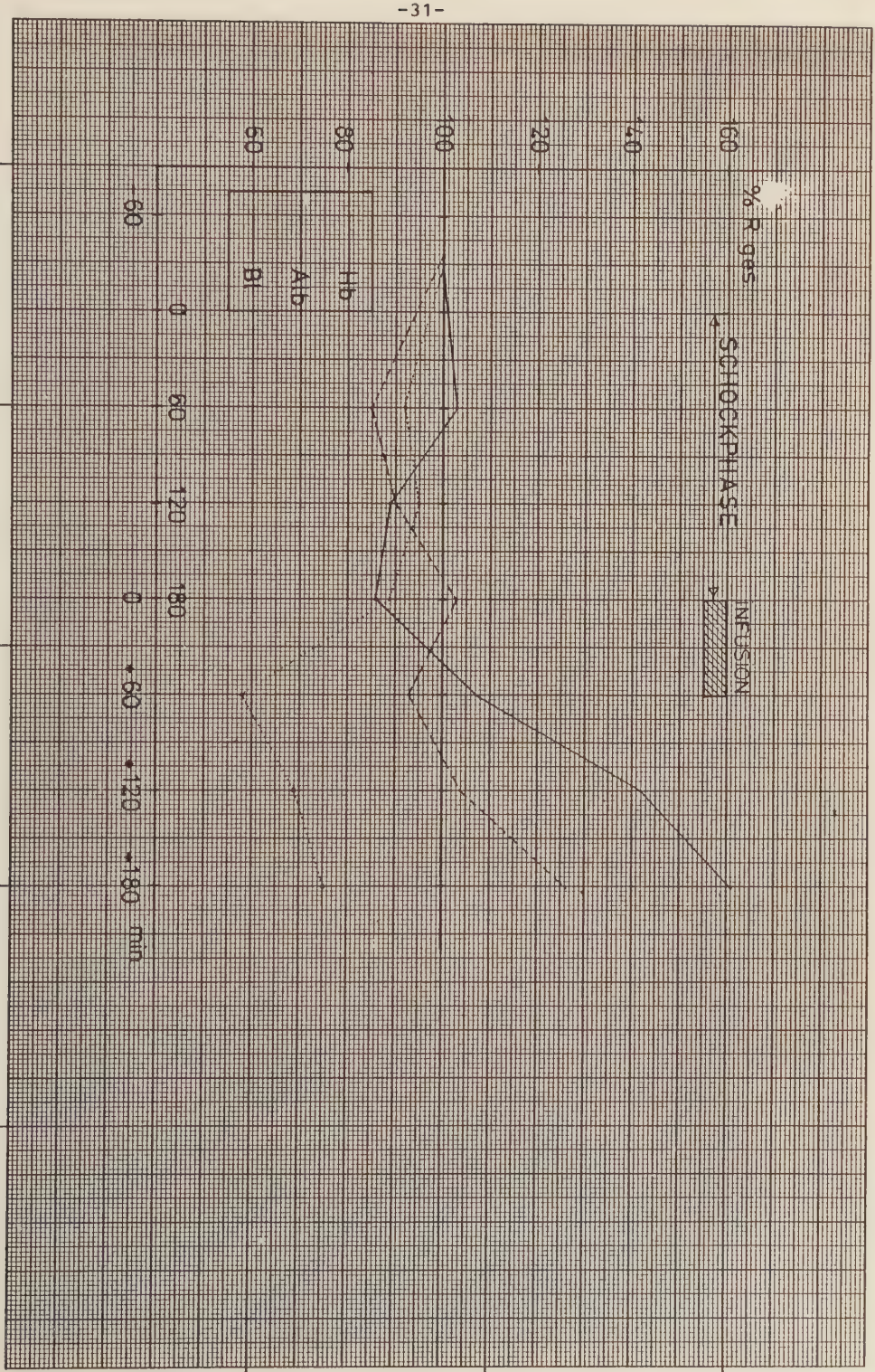
Sie kann aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit die Gabe von Blut zwar nicht dauerhaft ersetzen, aber doch den Zeitraum bis zur Bereitstellung verträglicher Blutkonserven überbrücken.


120
100
80
60
40
% HZV
S.C.HOCKPHASE
INFUSION
Hb
Alb
BI
-60
0
60
120
180
0
+60
+120
+180
min

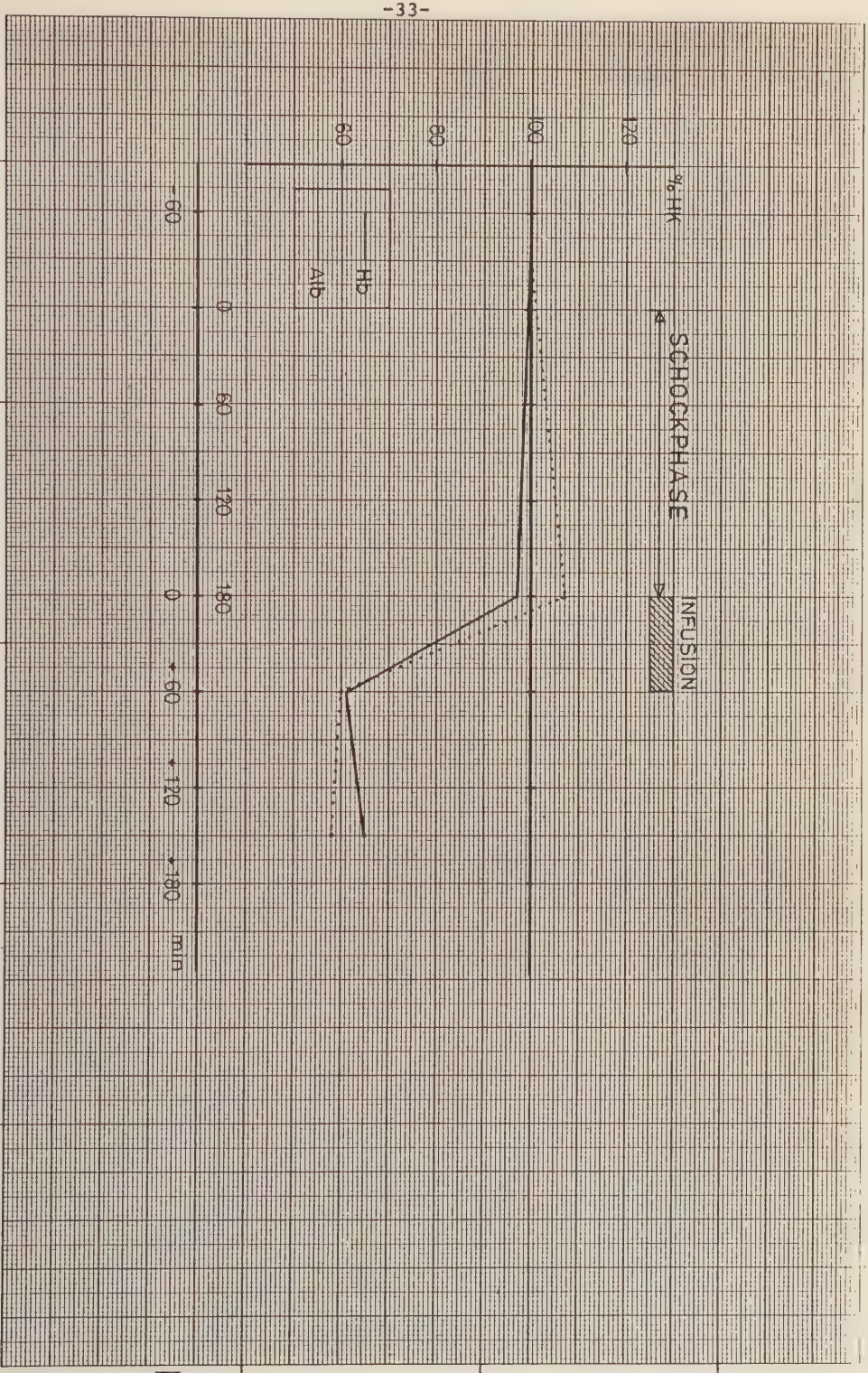

%-SV
100
80
60
40
20
-60
0
60
120
180
0
+60
+120
+180
min
Hb
Alb
Bl
SCHOCKPHASE
INFUSION


% HF
160
140
120
100
80
Hb
Ab
B
SCHOCKPHASE
INFUSION
-60
0
60
120
180
0
-60
-120
-180
min

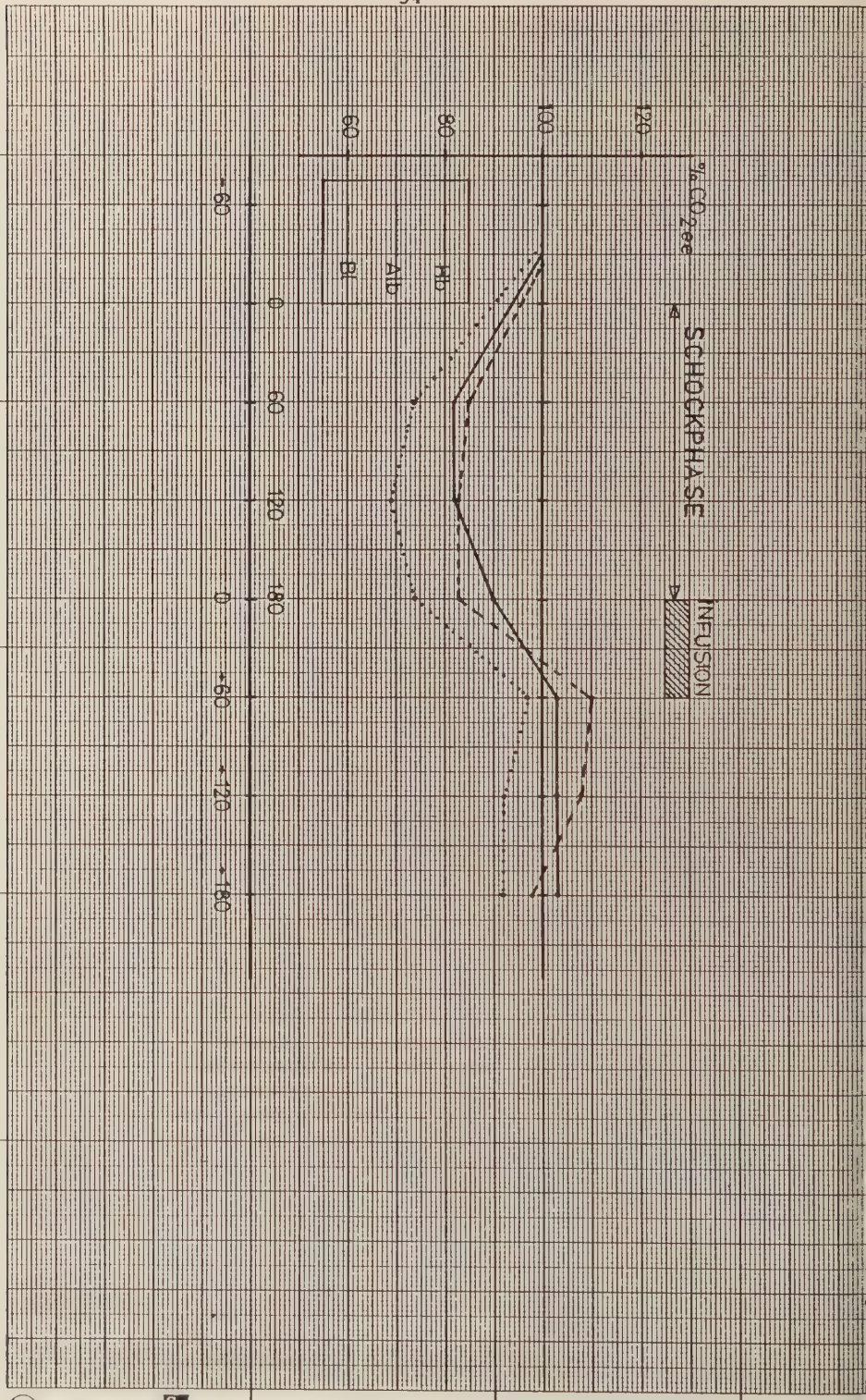

140
% Part
120
100
80
60
40
SCHOCKPHASE
INFUSION
Hb
Alb
Bl
0
60
120
180
-60
0
+60
+120
+180
min


% R. gES
160
140
120
100
80
60
SCHOCKPHASE
INFUSION
Hb
Ab
Bl
0
60
120
180
0
+60
+120
+180
min

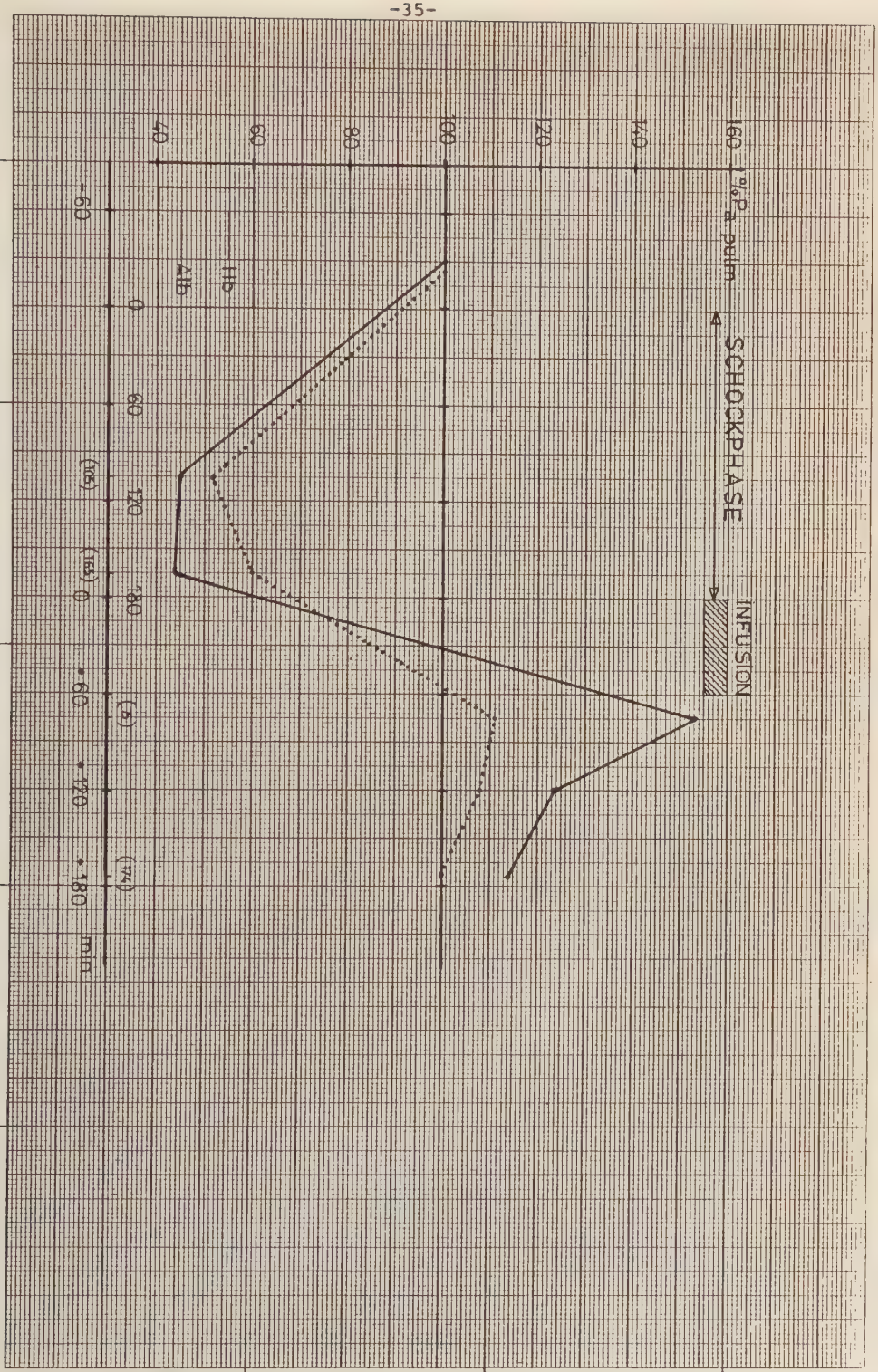
A 4 210 x 297 mm
MADE IN GERMANY



A 4 210 x 297 mm
MADE IN GERMANY



A 4 210 x 297 mm
MADE IN GERMANY



A 4 210x297 mm
MADE IN GERMANY

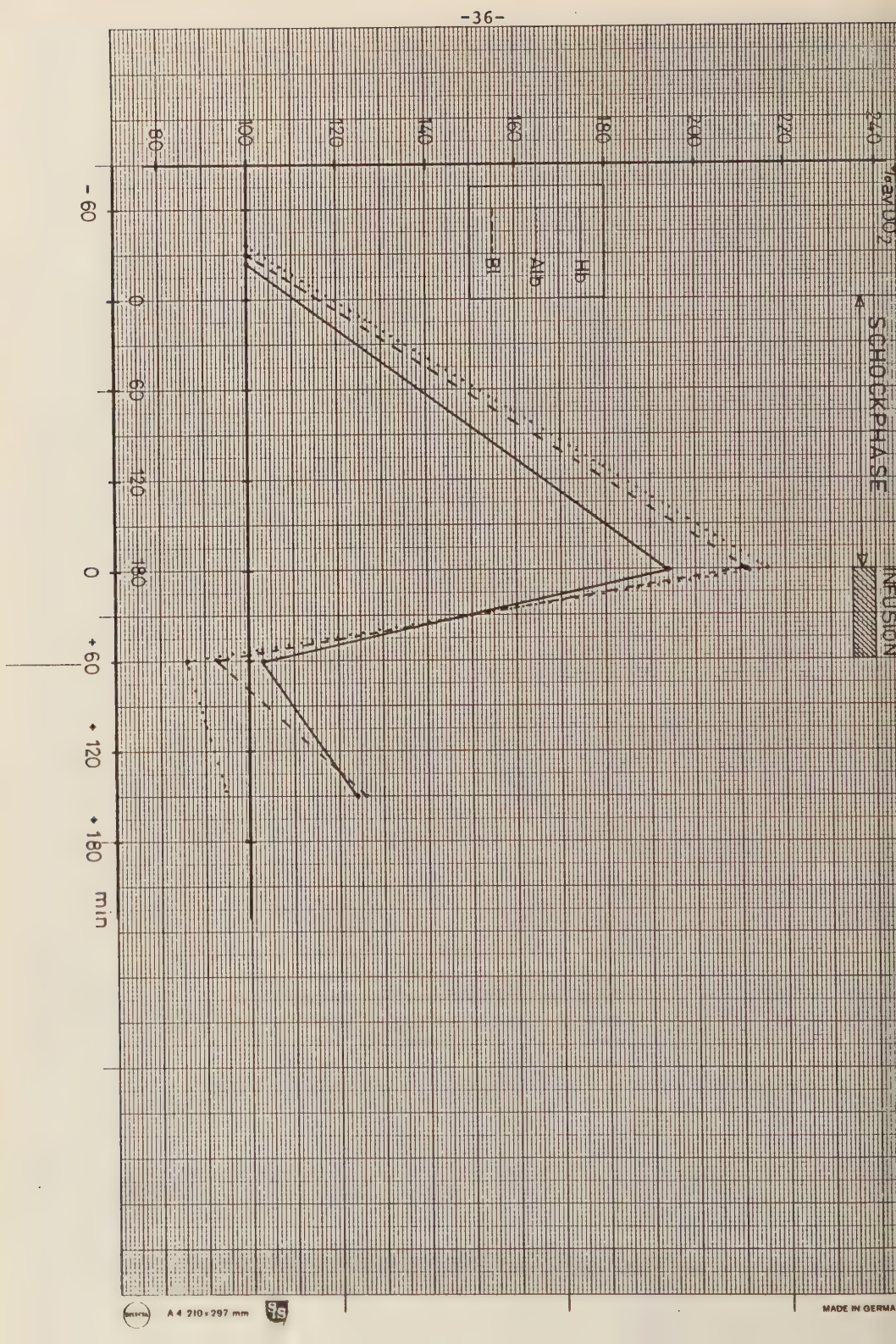

mmHg
80
100
120
140
160
180
200
220
240
- 60
0
60
120
180
0
+ 60
+ 120
+ 180
min
BE
ΔHb
Hb
SCHOCKPHASE
INFUSION
A 4 210 x 297 mm
MADE IN GERMA

Tabelle 1: Mittelwert und Streuung der Körpergewichte (kg), der Blutentnahmemenge (ml/kg KG), der Blutrückgabemenge (%) und der Infusionsmenge (ml/kg), der Hb-, Alb.- und Blutretr.-Gruppe.

Infusion	Körpergewicht kg		Blutentnahme ml/kg KG		Blut-Rückgabe %		Infusionsmenge ml/kg	
	n		n		n		n	
Hb	9	26,6± 6,8	9	29,1± 7,9	9	10,2± 11,0	9	30,8± 6,9
Alb.	9	28,1± 8,5	9	32,7± 7,3	9	19,0± 18,7	8	28,6± 6,6
Blutretr.	6	35,0± 15,5	6	31,7± 5,2	4	10,8± 13,5	5	35,3± 8,3

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Gruppen untereinander.

Tabelle 2: Mittelwert und Streuung des Herzzeitvolumens (HZV, l/Min.) im Verlauf von 3 Stunden bis zum Beginn des häm. Schocks, von 3 Stunden im häm. Schock und während 3 Stunden in der Postinfusions-Phase bei Infusion von Hb, Alb. oder Blutretr.

s. = signifikante
n. s. = nicht signifikante Unterschiede zum Ausgangswert
(wenn n ≥ 8, Test nach Wilcoxon = W)
(wenn n < 8, t-Test = t)
st.S. = statistische Signifikanz (im Vergleich zum Ausgangswert)

Infusion	Ausgangsphase		Schockphase						Postinfusions-Phase					
	180'-0		60'		120'		180'		60'		120'		180'	
	n		n		n		n		n		n		n	
Hb	7	2,80±1,09	7	1,23±0,39	7	1,27±0,28	7	1,34±0,17	6	2,81±0,60	6	2,50±0,74	6	2,34±0,75
st. S.				s (t)		s (t)		s (t)		n.s. (t)		n.s. (t)		n.s. (t)
Alb.	9	2,91±0,76	9	1,62±0,55	9	1,24±0,19	9	1,30±0,35	7	3,17±0,69	7	3,11±0,44	7	3,29±0,48
st. S.				s (W)		s (W)		s (W)		n.s. (t)		n.s. (t)		n.s. (t)
Blutretr.	6	3,50±1,09	4	1,68±0,22	5	1,64±0,40	5	1,48±0,24	6	3,39±1,10	6	3,31±1,17	3	2,41±0,31
st. S.						s (t)		s (t)		n.s. (t)		n.s. (t)		

Tabelle 3: Mittelwert und Streuung des Schlagvolumens (SV, ml) im Verlauf von 3 Stunden bis zum Beginn des häm. Schocks, von 3 Stunden im häm. Schock und während 3 Stunden in der Postinfusions-Phase bei Infusion von Hb, Alb. oder Blutretr. ($SV = \frac{HZV}{f}$).

s. = signifikante
n. s. = nicht signifikante Unterschiede zum Ausgangswert
(wenn $n \geq 8$, Test nach Wilcoxon = W)
(wenn $n < 8$, t-Test = t)
st.S. = statistische Signifikanz (im Vergleich zum Ausgangswert)

Infusion	Ausgangsphase		Schockphase						Postinfusions-Phase					
	180'-0		60'		120'		180'		60'		120'		180'	
	n		n		n		n		n		n		n	
Hb	7	27,7±10,2	6	9,8±6,9	5	8,9±3,8	6	8,5±1,6	6	25,2±5,2	6	22,5±4,9	5	20,4±5,8
st. S				s (t)		s (t)		s (t)		n.s. (t)		n.s. (t)		n.s. (t)
Alb.	9	24,6±6,9	9	9,0±4,1	9	6,7±1,6	9	8,4±2,5	7	20,4±6,3	7	23,8±6,0	7	21,3±7,0
st. S				s (W)		s (W)		s (W)		n.s. (t)		n.s. (t)		n.s. (t)
Blutretr.	6	35,8±11,0	4	14,0±4,7	5	11,8±4,2	5	9,8±2,9	6	29,5±7,3	6	30,5±7,1	3	28,3±7,4
st. S						s (t)		s (t)		s (t)		s (t)		

Tabelle 4: Mittelwert und Streuung der Herzfrequenz (Hf, $\frac{f}{Min}$) im Verlauf von 3 Stunden bis zum Beginn des häm. Schocks, von 3 Stunden im häm. Schock und während 3 Stunden in der Postinfusions-Phase bei Infusion von Hb, Alb. oder Blutretr.

s. = signifikante
n.s. = nicht signifikante Unterschiede zum Ausgangswert
(wenn $n \geq 8$, Test nach Wilcoxon = W)
(wenn $n < 8$, t-Test = t)
st.S. = statistische Signifikanz (im Vergleich zum Ausgangswert)

Infusion	Ausgangsphase	Schockphase			Postinfusions-Phase		
	180'-0	60'	120'	180'	60'	120'	180'
	n	n	n	n	n	n	n
Hb	7 99±31	6 159±45	5 159±40	6 158±23	6 114±25	6 107±26	5 99±16
st. S		s (t)	s (t)	s (t)	n.s. (t)	n.s. (t)	n.s. (t)
Alb.	9 116±29	9 157±33	9 173±28	9 163±28	7 148±18	7 131±18	6 138±25
st. S		s (W)	s (W)	s (W)	n.s. (t)	n.s. (t)	n.s. (t)
Blutretr.	6 97±10	6 128±34	6 154±33	6 164±29	6 115±24	6 105±21	3 87±16
st. S		s (t)	s (t)	s (t)	n.s. (t)	n.s. (t)	

Tabelle 5: Mittelwert und Streuung des arteriellen Mitteldrucks (P_{art}, mm Hg) im Verlauf von 3 Stunden bis zum Beginn des häm. Schocks, von 3 Stunden im häm. Schock und während 3 Stunden in der Postinfusions-Phase bei Infusion von Hb, Alb. oder Blutretr.

s. = signifikante
n. s. = nicht signifikante Unterschiede zum Ausgangswert
(wenn $n \geq 8$, Test nach Wilcoxon = W)
(wenn $n < 8$, t-Test = t)
st.S. = statistische Signifikanz (im Vergleich zum Ausgangswert)

Infusion	Ausgangsphase		Schockphase						Postinfusions-Phase								
	180'-0		60'			120'			180'			60'			120'			180'	
	n		n			n			n			n			n			n	
Hb	7	80,1±13,3	7	33,3±10,2		7	34,9±8,9		6	35,0±5,6		6	88,3±16,7		6	98,8±11,8		6	95,3±11,4
st. S				s	(t)		s	(t)		s	(t)		n.s.	(t)		s	(t)		s	(t)
Alb.	9	78,4±11,3	9	37,2±12,1		9	33,3±3,9		9	31,9±4,3		8	48,6±10,4		7	61,6±13,6		7	59,7±8,7	
st. S				s	(W)		s	(W)		s	(W)		s	(W)		n.s.	(t)		n.s.	(t)
Blutretr.	6	85,0±17,1	6	39,9±3,9		6	36,7±5,7		6	35,7±16,2		6	73,1±15,2		6	80,2±11,1		3	75,7±2,9	
st. S				s	(t)		s	(t)		s	(t)		n.s.	(t)		n.s.	(t)			

Tabelle 6: Mittelwert und Streuung des gesamten peripheren Widerstands (R_{ges}, mm Hg/l/min) im Verlauf von 3 Stunden bis zum Beginn des häm. Schocks, von 3 Stunden im häm. Schock und während 3 Stunden in der Postinfusions-Phase bei Infusion von Hb, Alb. oder Blutretr. ($R = \frac{Part}{HZV}$).

s. = signifikante
n. s. = nicht signifikante Unterschiede zum Ausgangswert
(wenn $n \geq 8$, Test nach Wilcoxon = W)
(wenn $n < 8$, t-Test = t)
st.S. = statistische Signifikanz (im Vergleich zum Ausgangswert)

Infusion	Ausgangsphase	Schockphase			Postinfusions-Phase					
	180'-0	60'	120'	180'	60'	120'	180'			
	n	n	n	n	n	n	n			
Hb	7 30,7±6,8	6 31,7±11,8	5 27,3±7,3	6 26,5±7,0	6 32,8±8,5	6 43,6±14,3	5 49,3±13,6			
st. S		n.s. (t)	n.s. (t)	n.s. (t)	n.s. (t)	s (t)	s (t)			
Alb.	9 28,6±6,4	8 26,2±4,3	9 27,2±3,6	9 25,4±4,8	7 16,6±4,0	7 19,8±4,8	7 21,5±6,4			
st. S		n.s. (W)	n.s. (W)	n.s. (W)	s (t)	s (t)	s (t)			
Blutretr.	6 25,3±7,3	4 21,5±2,6	5 22,8±4,0	5 26,0±7,8	6 23,5±9,7	6 26,3±9,2	3 32,0±5,6			
st. S			n.s. (t)	n.s. (t)	n.s. (t)	n.s. (t)				

Tabelle 7: Mittelwert und Streuung des Hämoglobingehaltes (Hb, g%) am Ende der Ausgangsphase (I), am Ende der Schockphase (II), ca. 1 Stunde nach Beginn (III) und ca. 1/2 Stunde vor Ende (IV) der Postinfusions-Phase bei Infusion von Hb bzw. Alb.

s. = signifikante
n. s. = nicht signifikante Unterschiede zum Ausgangswert
(wenn $n \geq 8$, Test nach Wilcoxon = W)
(wenn $n < 8$, t-Test = t)
st.S. = statistische Signifikanz (im Vergleich zum Ausgangswert)

Infusion	I		II		III		IV	
	n		n		n		n	
Hb	9	9,6±1,7	8	9,1±1,2	8	6,4±1,2	9	7,1±1,6
st. S				n.s.(W)		s (W)		s (W)
Alb.	8	9,4±1,5	7	9,8±2,1	7	5,3±1,1	6	5,3±1,3
st. S				n.s.(t)		s (t)		s (t)

Tabelle 8: Mittelwert und Streuung des Hämatokrits (Hk, Vol%) am Ende der Ausgangsphase (I), am Ende der Schockphase (II), ca. 1 Stunde nach Beginn (III) und ca. 1/2 Stunde vor Ende (IV) der Postinfusions-Phase bei Infusion von Hb bzw. Alb.

s. = signifikante
n.s. = nicht signifikante Unterschiede zum Ausgangswert
(wenn $n \geq 8$, Test nach Wilcoxon = W)
(wenn $n < 8$, t-Test = t)
st.S.= statistische Signifikanz (im Vergleich zum Ausgangswert)

Infusion	I		II		III		IV	
	n		n		n		n	
Hb	10	28,7±4,2	9	27,9±4,1	8	17,4±4,9	9	18,6±4,5
st. S				n.s. (W)		s (W)		s (W)
alb.	9	28,6±4,0	8	30,7±3,9	8	17,3±1,6	7	16,6±3,5
st. S				n.s. (W)		s (W)		s (t)

Tabelle 9: Mittelwert und Streuung der endexspiratorischen CO_2-Konzentration (CO_{2ee}, Vol%) im Verlauf von 3 Stunden bis zum Beginn des häm. Schocks, von 3 Stunden im häm. Schock und während 3 Stunden in der Postinfusions-Phase bei Infusion von Hb, Alb. oder Blutretr.

s. = signifikante
n. s. = nicht signifikante Unterschiede zum Ausgangswert
(wenn $n \geq 8$, Test nach Wilcoxon = W)
(wenn $n < 8$, t-Test = t)
st.S. = statistische Signifikanz (im Vergleich zum Ausgangswert)

Infusion	Ausgangsphase	Schockphase			Postinfusions-Phase		
	180'-0	60'	120'	180'	60'	120'	180'
	n	n	n	n	n	n	n
Hb	7 3,9±0,2	7 3,2±0,5	6 3,2±0,3	5 3,5±0,3	6 4,0±0,5	6 4,0±0,5	6 4,0±0,4
st.S		s (t)	s (t)	n.s. (t)	n.s. (t)	n.s. (t)	n.s. (t)
Alb.	9 3,9±0,2	9 2,9±0,7	9 2,7±0,6	9 2,9±0,6	7 3,8±0,7	7 3,6±0,6	6 3,6±0,5
st. S		s (W)	s (W)	s (W)	n.s. (t)	n.s. (t)	n.s. (t)
Blutretr.	5 4,0±0,4	4 3,4±0,1	5 3,3±0,3	4 3,3±0,2	4 4,4±0,3	4 4,3±0,3	3 3,9±0,4
st. S			s (t)				

Tabelle 10: Mittelwert und Streuung des Drucks in der A. pulmonalis ($P_{A.pulm}$, mm Hg) im Verlauf von 3 Stunden bis zum Beginn des häm. Schocks, von 3 Stunden im häm. Schock und während 3 Stunden in der Postinfusions-Phase, wobei der erste von 3 Werten sofort nach Infusions-Ende bestimmt wurde, bei Infusion von Hb bzw. Alb.

Infusion	Ausgangsphase		Schockphase				Postinfusions-Phase					
	180'-0		90'-120'		160'-180'		sofort danach		120'		170'-180'	
	n		n		n		n		n		n	
Hb	5	17,7±2,9	5	8,4±2,8	5	8,3±2,8	4	28,7±7,5	3	23,2±9,4	4	21,4±9,3
Alb.	4	22,3±2,7	2	11,5±4,2	4	13,4±4,2	4	24,7±4,9	2	24,0±0	4	22,3±6,4

Tabelle 11: Mittelwert und Streuung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz ($AVDO_2$, Vol%) am Ende der Ausgangsphase (I), am Ende der Schockphase (II), ca. 1 Stunde nach Beginn (III) und ca. 1/2 Stunde vor Ende (IV) der Postinfusions-Phase bei Infusion von Hb, Alb. oder Blutretr.

s. = signifikante
n. s. = nicht signifikante Unterschiede zum Ausgangswert
(wenn $n \geq 8$, Test nach Wilcoxon = W)
(wenn $n < 8$, t-Test = t)
st.S. = statistische Signifikanz (im Vergleich zum Ausgangswert)

Infusion	I		II		III		IV	
	n		n		n		n	
Hb	9	3,3±0,7	9	6,4±2,8	9	3,4±1,2	9	4,1±1,2
st. S				s (W)		n.s.(W)		n.s.(W)
Alb.	8	3,7±1,3	7	8,0±1,5	7	3,2±1,1	6	3,5±1,6
st. S				s (t)		n.s.(t)		n.s.(t)
Blutretr.	6	2,7±0,9	5	5,7±2,2	5	2,5±0,6	5	3,4±0,5
st. S				n.s. (t)		n.s. (t)		n.s. (t)

Tabelle 12: Mittelwert und Streuung des arteriellen Base-Excess (BE_{art}, mval/l) am Ende der Ausgangsphase (I), am Ende der Schockphase (II), ca. 1 Stunde nach Beginn (III) und ca. 1/2 Stunde vor Ende (IV) der Postinfusionsphase bei Infusion von Hb, Alb. oder Blutretransfusion.

s = signifikante
n. s. = nicht signifikante Unterschiede zum Ausgangswert
(wenn $n \geq 8$, Test nach Wilcoxon = W)
(wenn $n < 8$, t-Test = t)
st.S. = statistische Signifikanz (im Vergleich zum Ausgangswert)

Infusion	I		II		III		IV	
	n		n		n		n	
Hb	10	2,1±3,7	9	-6,6±4,4	9	-3,6±5,4	9	1,5±6,1
st. S				s (W)		s (W)		n.s.(W)
Alb.	9	2,4±3,0	9	-10,1±4,4	7	-11,8±2,5	6	-6,4±3,8
st. S				s (W)		s (t)		s (t)
Blutretr.	6	1,6±1,5	6	-6,0±3,3	5	-6,5±3,8	6	1,2±3,7
st. S				s (t)		s (t)		s (t)

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1 Amberson, W.R., J.J. Jennings, C. Rhode: Clinical experience with haemoglobin saline solution.
J. Appl. Physiol. 1 469-489 (1949)

2 Barrat, J. O., W. Yorke: The production of general symptoms in haemoglobinaemia.
Brit. M. J. 1, 235-238 (1914)

3 Bayliss, W. M.: Is haemolysed blood toxic?
Brit. J. Exptl. Pathol. 1 1-8 (1920)

4a Bonhard, K.: Preparation and examination of an infusable haemoglobin solution.
In: H. Martin, L. Nowicki:
Synthese, Struktur und Fuktion des Hämoglobins.
1. Aufl., 285-287, München: Lehmann (1972)

4b Bonhard, K.: Experimentelle Erfahrungen mit einer Hämoglobin-Infusionslösung ohne Hepatitis-Risiko.
In: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie, 16. Jahreskongreß, Bad Nauheim S. 72 (1972)

5 Brandt, J. L., N.R. Frank, H.C. Lichtmann: The effects of haemoglobin solutions on renal function in man.
Blood 6, 1152-1158, (1951)

6a Fegler, G.: Measurement of cardiac output in anaesthesized animals by a thermodilution method.
Quart. J. Exptl. Physiol. 39, 153-164, (1954)

6b Fegler, G.: The reliability of the thermodilution method for determination of the cardiac output and the blood flow in central veins.
Quart. J. Exptl. Physiol. 42, 254-262 (1957)

7 Gillian, D. R., M. D. Altschule and E. M. Katersky: Studies of haemoglobinaemia and haemoglobinuria in man by intravenous injection of haemoglobin solutions.
J. cln. Invest. 20, 177-1, (1941)

8 Gruber, U. F.: Blutersatz
1. Aufl., 15-20 und 160-165, Berlin, Heidelberg, New York: Springer (1968)

9 Hamilton, A. S., W. M. Parkins, F. Waltzer: A comparison of ten infusion fluids in the treatment of moderate and severe hemorrhage in animals.
Amer. J. Physiol. 150, 641-653, (1947)

10 Hamilton, P. B., L.E. Farr, H. Hiller, D. D. van Slyke: Preparation of haemoglobin solution for intravenous infusion.
J. Exptl. Med. 86, 455-463, (1947)

11 Jung, C.: Die Kreislaufwirkung einer stromafreien Hämoglobinlösung bei normovolämischen Zwergschweinen.
Inaugural-Diss., Tübingen (1973)

12 Klussman, F. W., W. König, A. Lütcke: Über die Thermodilution Methode zur Bestimmung des Herzzeitvolumens am narkotisierten und unnarkotisierten Hund.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 269, 392-401, (1959)

13 Lalich, J. J.: The influence of injections of homologous hemoglobin on the kidneys of normal and dehydrated animals. J. Exptl. Med. 86, 153-157, (1947)

14 Lutz, H.: Sauerstoffbindung unter Verwendung von Blutersatzmitteln. Anaesthesist 13, 136-138, (1964)

15 Miller, J. H., R. K. Mc Donald: The effect of haemoglobin on renal function in the human. J. clin. Invest. 30, 1033-1040, (1951)

16 Milling, E.: Die Wirkung einer stromafreien Hämoglobinlösung auf die Nierenfunktion vom Zwergschwein. Inaugural-Diss., Tübingen (1973)

17 O'Shaugnessy, L., H. E. Mansell, D. Slome: Haemoglobin solution as a blood substitute. Lancet 2, 1068-1069, (1939)

18 Pennel, R. B., W. E. Smith: Preparation of stabilized solutions of haemoglobin. Blood 4, 380-394, (1949)

19 Peskin, G. W., K. O'Brien, K. Rabiner: Stroma-free haemoglobin solution. The "ideal" blood substitute? Surgery 66, 185-193, (1969)

20a Rabiner, S. F., J. R. Helbert, H. Lopas, L. H. Friedman: Evaluation of a stroma-free hemoglobin solution for use as a plasma expander. J. Exptl. Med. 126, 1127-1142, (1967)

20b Rabiner, S. F., K. O'Brien, G. W. Peskin, L. H. Friedman: Further studies with stroma-free hemoglobin solution. Ann. Surgery 171, 615-622, (1970)

21 Riecker, G.: Klinik und Therapie des hypovolämischen Schocks.
Monatskurse für ärztl. Fortbildung.
22. Jahrgang, Heft 3, 109-112, (1972)

22a Sachs, L.: Statistische Auswertungsmethoden.
309ff., Berlin, Heidelberg, New York:
Springer (1968)

22b Sachs, L.: Statistische Methoden. Ein Soforthelfer für Praktiker in Naturwissenschaft, Medizin, Technik, Wirtschaft, Psychologie und Soziologie.
2. Aufl., Berlin, Heidelberg, New York:
Springer (1972)

22c Sachs, L.: Angewandte Statistik. Planung und Auswertung. Methoden und Modelle.
4. Aufl., Berlin, Heidelberg, New York:
Springer (1974)

23 Schönborn H., H.-P. Schuster, K. F. Lang:
In: "Interne Intensivmedizin".
Thieme Verlag Stuttgart, S. 127, (1975)

24 Schorer, R.: Technik der Thermo-Injektionsmethode mit Direktanzeiger zur Bestimmung des Herzzeitvolumens.
Prakt. Anaesthesie und Wiederbel. 2,
28-38, (1966)

25 Simmendinger, H. J., R. Herrmann, J. Löbelenz, U. Rücker:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung einer stromafreien Haemoglobin-Lösung im haemorrhagischen Schock.
In: Deutsche Gesellschaft für Anaesthesie und Wiederbel., Jahrestagg. v. 23.-26.11.72 in Hamburg. Kongreßbericht. Berlin, Heidelberg, New York: Springer (1974)

26 Slama, H., J. Piiper: Direktanzeigendes Rechengerät zur Bestimmung des Herzzeitvolumens mit der Thermoinjektionsmethode.
Z. Kreisl. Forschung 53, 322-328, (1964)

27 Spiller, P., B. Bostroem, H. Kreuzer, F. Loogen: Untersuchung über die Verwendbarkeit eines direktanzeigenden Analogrechners zur Bestimmung des Herzzeitvolumens beim Menschen.
Z. Kreisl. Forschung 55, 665-666, (1966)

28 Sunder-Plassmann, L., F. Jesch, J. Seifert, W. Grohmann, K. Messmer: The hemodynamic and hemorheological effects of a stromafree hemoglobin solution.
Sonderdruck: Preliminary Report 1-4, (1972)

29 Veragut, U., W. Siegenthaler, U. Gruber: Klinische Pathophysiologie, Schock.
2. Aufl., S. 593, Thieme Verlag Stuttgart (1973).

30 Weber, E.: Grundriß der bio. Statistik.
6. Aufl., S. 651, (1967)

31 Wise, W., L. R. Head, M. Morse, J. G. Allen: The physiological effects of acute anemia produced by the replacement of serial hemorrhages with dextran, plasma and whole blood.
Surgery Forum 8, 18-22, (1957)

32 Zetkin, H. Schaldach: Wörterbuch der Medizin
6. Aufl., Berlin: Volk und Gesundheit Thieme Verlag (1978)

L E B E N S L A U F

Am 1.05.1946	wurde ich, Friedrich G. Brezger, als Sohn des Arztes Dr. Friedrich Brezger und seiner Ehefrau Julie, geb. Bantleon, in Tübingen geboren.
1952	Einschulung in die Grundschule
1966	Abitur am Keplergymnasium in Tübingen
1967-1969	Biologiestudium in Tübingen
1969-1970	Medizinstudium an der Landwirtschaftlichen Hochschule Hohenheim bis zum Vorphysikum
1972	Physikum in Tübingen
1973-1974	Aussetzen des Studiums wegen Krankheit als Folge eines Autounfalls
8.07.1976	Staatsexamen abgelegt
1977	Medizinalassistentenzeit im Städt. Krankenhaus und Stadtklinik Baden-Baden
1978	Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung der Stadtklinik Baden-Baden
Seit 1977	mit der Hauswirtschaftsschulrätin Ute Kaltenbach verheiratet.